

**PCT**

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationales Büro

INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICH NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation 5 :</b> <b>A61K 31/19, 9/20</b>		<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> <b>WO 93/23026</b> <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> <b>25. November 1993 (25.11.93)</b>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b>	PCT/EP93/01243		<b>(74) Anwalt:</b> GRUSSDOR, Jürgen; Zellentin & Partner, Rubenstrasse 30, D-6700 Ludwigshafen (DE).
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b>	19. Mai 1993 (19.05.93)		
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> P 42 16 756.6	21. Mai 1992 (21.05.92)	DE	<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> CA, JP, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
<b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> PHARMATRANS SANAQ AG [CH/CH]; Birsigstrasse 26, CH-4011 Basel (CH).		<b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	
<b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US):</b> GEISSLINGER, Gerd [DE/DE]; Tucherstr. 15, D-8500 Nürnberg (DE). BRUNNE, Kay [DE/DE]; Rathsberg-Weiherackerweg 17, D-8525 Marloffstein (DE). BAUER, Kurt [DE/DE]; Im Fenkeler 4, D-7800 Freiburg (DE). HUBER, Anton, S. [CH/CH]; Birsigstr. 26, CH-4011 Basel (CH).			

**(54) Title:** 2-ARYLPROPIONIC ACID COMPOSITIONS AND PROCESS FOR PREPARING THE SAME**(54) Bezeichnung:** 2-ARYLPROPIONSÄURE-ZUBEREITUNGEN UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG**(57) Abstract**

A process is disclosed for preparing a composition of 2-arylpropionic acid derivates which can be more easily shaped into tablets and which contains known additives or excipients. The arylpropionic acid is mixed with a calcium compound and is pressed into tablets after the remaining additives and/or excipients have been admixed. Also disclosed are thus prepared pharmaceutical compositions.

**(57) Zusammenfassung**

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Zubereitungen aus 2-Arylpropionsäurederivaten mit verbesserter Tablettierbarkeit, welche an sich bekannte Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten, wobei die Arylpropionsäure mit einer Calciumverbindung gemischt wird, und nach Zusatz der übrigen Hilfs- und/oder Trägerstoffe zu Tabletten verpreßt wird sowie damit hergestellte pharmazeutische Zubereitungen.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
AU	Australien	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbados	CB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BE	Belgien	GN	Guinea	NO	Norwegen
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	PL	Polen
BJ	Benin	IE	Irland	PT	Portugal
BR	Brasilien	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SK	Slowakischen Republik
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SU	Soviet Union
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Deutschland	MC	Madagaskar	UA	Ukraine
DK	Dänemark	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
ES	Spanien	MN	Mongolci	VN	Vietnam
FI	Finnland				

2-Arylpropionsäure-Zubereitungen und Verfahren  
zu ihrer Herstellung

Die Erfindung betrifft neue Zubereitungen von 2-Arylpropionsäuren mit verbesserter Tablettierbarkeit und verbesserter Festigkeit, die insbesondere Ibuprofen-Racemat, S-Ibuprofen oder Mischungen von R- und S-Ibuprofen sowie übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

2-Arylpropionsäurederivate wie Ibuprofen, Flurbiprofen, Ketoprofen, Tiaprofen oder Pirprofen sowie deren Enantiomeren werden in der Therapie als nichtsteroidale Antiphlogistika, Antirheumatika, Analgetika oder Antipyretika eingesetzt.

Aus technologischer Sicht besitzen diese Arzneistoffe Nachteile. Sie sind in Wasser nur schlecht löslich und besitzen relativ niedrige Schmelzbereiche. So schmilzt z.B. das Ibuprofen-Racemat bei ca. 75-77°C, das Flurbiprofen-Racemat bei ca. 110-111°C und das Ketoprofen-Racemat bei ca. 94°C. Die Enantiomere des Ibuprofens schmelzen sogar schon bei ca. 50°C.

Stoffe mit niedrigem Schmelzbereich führen bekannterweise bei der Tablettierung infolge von Sintervorgängen und durch Kleben an den Stempeln und Matrizen der Tablettenpressen zu mehr oder weniger stark störenden Produktionsproblemen (H. Sucker, P. Fuchs und P. Speiser: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978, S. 381).

Das Kleben dieser niedrigschmelzenden Arzneistoffe kann durch Zumischen großer Mengen von Antiklebmitteln (Formentrennmittel) behoben werden. Dabei werden die Mischungen jedoch hydrophob. Daraus wiederum resultiert eine verlangsame Freisetzung des Arzneistoffes, verbunden mit einer verlangsamten Resorption oder sogar schlechte Bioverfügbarkeiten. Die Tabletten können auch infolge Überdosierung der Antiklebmittel zu weich werden.

Bis zu einem bestimmten Grad lassen sich die Komplikationen bei der Tablettenherstellung durch die Zugabe von bestimmten Tablettenhilfsstoffen, wie Antiklebmittel bzw. Schmiermittel, in höheren Dosen sowie durch eine drastische Reduktion der Preßgeschwindigkeit beheben. Darüber hinaus ist erfahrungsgemäß bei Tabletten, die niedrigschmelzende Ingredienzien enthalten, nach bestimmten Lagerzeiten infolge von Sinterungen mit Nachhärtungen zu rechnen (K.H. Bauer, K.H. Frömming und C. Führer: Pharmazeutische Technologie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1986). Diese Nachhärtungen ziehen Verschlechterungen der Zerfallszeit und nicht ausreichende Arzneistoff-Freisetzungen bzw. nicht ausreichende Bioverfügbarkeiten nach sich.

Bisher wurde eine Tablettierung von 2-Arylpropionsäuren mit wechselndem Erfolg versucht, durch Zusatz von Formentrenn- oder Schmiermitteln, Trockenmitteln (z.B. hochdisperse Kieselsäure), geeigneten Füllmitteln und von starken Zerfallsbeschleunigern (z.B. Kollidon CL <sup>®</sup>, quervernetztes PVP), vor allem jedoch durch überdurchschnittliche Erhöhungen der Zusatzmengen dieser Hilfsstoffe, diese Nachteile zu beheben.

In der Europäischen Patentanmeldung EP-A-0 267 321 ist in Ibuprofen enthaltendes Arzneimittel beschrieben, welches Ibuprofen nur in der S(+)-Form enthält. Dieses bekannte Arz-

neimittel besitzt jedoch die oben genannten Nachteile, d.h. es läßt sich nur schlecht tablettieren.

Das Zusammensintern oder -schmelzen kann auch durch Zusatz von größeren Mengen an Füllmittel, zum Beispiel Cellulosepulver oder Lactose, oder durch Sprengmittel, zum Beispiel Stärke, vermindert werden. Zu hohe Zusätze von Sprengmittel haben jedoch meist zu weiche Tabletten mit erhöhter Friabilität zur Folge, da sich Stärke oder andere ähnlich elastische Stoffe allein oder in hoher Dosierung nur schlecht komprimieren lassen oder die Tabletten werden so groß, daß sie nur schwer zu schlucken sind.

In der Deutschen Patentanmeldung P 39 22 441.4 ist ein Verfahren beschrieben, die Tablettierbarkeit von Ibuprofen und S(+) -Ibuprofen zu verbessern. Es wurde gefunden, daß, wenn Ibuprofen oder S(+) -Ibuprofen ganz oder teilweise in ihre Calciumsalze überführt werden und diese zur Tablettenherstellung eingesetzt werden, die Tablettierbarkeit deutlich verbessert werden kann. Bereits 25 % Calciumsalz des entsprechenden Ibuprofens verbessern die Tablettiereigenschaften merklich, bevorzugt werden jedoch 50 bis 100 %. Weiterhin kann der übrige Teil des Ibuprofens in die ebenfalls höherschmelzenden Natrium- oder Ammoniumsalze überführt werden. Die Überführung des Ibuprofens in das Calciumsalz erfolgt durch Umsetzen mit einer wässrigen Lösung von  $\text{Ca}(\text{OH})_2$  oder einem löslichen Calciumsalz. Vorzugsweise wird diese Umsetzung beim Granulationsprozeß mit durchgeführt. Dieses Verfahren zeigt zwei Nachteile:

1. Die Überführung des Ibuprofens in das Calciumsalz während der Granulierung ist aufwendig und technisch nicht leicht durchführbar. Die erheblichen Mengen an wässriger Lösung müssen abgedampft werden.

2. Verglichen mit anderen Ibuprofensalzen ist Calciumibuprofenat schwer löslich in Wasser. Somit muß, insbesondere wenn der Anteil an Calciumibuprofenat in der Arzneiform sehr hoch ist, mit negativen Eigenschaften hinsichtlich Zerfall, Wirkstoff-Freisetzung und Bioverfügbarkeit gerechnet werden. So werden positive Tablettereigenschaften mit Nachteilen hinsichtlich der Pharmakokinetik erkauft. Aufgrund der hohen Dosierung in der Grundrezeptur, z.B. des Ca-Na Glycinate, welches in molaren Mengen zugesetzt wird, resultieren sehr harte Tabletten, die teilweise Zerfallszeiten bis zu 3 Stunden zeigten.

Der vorliegenden Erfindung liegt nun die Aufgabe zugrunde, 2-Arylpropionsäuren oder deren Enantiomere, insbesondere eine Ibuprofen, S- oder R-Ibuprofen oder Mischungen aus beiden Enantiomeren enthaltende Zubereitung mit verbesserter Tablettierbarkeit, verbesserter Festigkeit und verbesserter Freisetzung sowie einfache wirtschaftliche Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen.

Diese Aufgabe wird durch die in den Ansprüchen beschrieben n Merkmale gelöst bzw. gefördert.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß bereits beim trockenen Mischen von 100 Gew.-Teilen von Ibuprofen oder anderen 2-Arylpropionsäuren mit ca. 50-500 Gew.-Teilen, vorzugsweise 50-150 Gew.-Teilen, Calciumverbindungen (z.B.  $\text{CaHPO}_4$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{Ca(OH)}_2$  etc.), d.h. ungefähr äquimolaren Mengen, ohne Probleme überraschend gut fließfähige und komplikationslos tabletierbare Pulv rg mische entstehen. Besonders gute Tablettiereigenschaften wurden erzielt, wenn als Calciumverbindung  $\text{CaH(PO}_4\text{)}$  eingesetzt wurde. Beim trockenen Zusammenmischen von z.B. Ibuprofen mit anderen in der

Tablettierung üblicherweise verwendeten Hilfsstoffen (z.B. mikrokristalline Cellulose, siehe EP-A-0 267 321, Seite 4, Beispiel 1) ist dies nicht der Fall (siehe Anlage). Solche Mischungen zeigen die beschriebenen Nachteile bei der Tablettierung. Die Unterschiede im Fließverhalten zeigen sich an den unterschiedlichen Böschungswinkeln des Pulvers von 23-27° bei erfindungsgemäßen Produkten gegenüber 38-40° bei Mischungen z.B. mit mikrokristalliner Cellulose.

Weiterhin wurde überraschenderweise gefunden, daß durch den üblichen Zusatz von Mg-stearat oder Ca-stearat, der Versuchsansatz leicht klebrig wurde und somit nur schwer tablettierbar war. Der Anteil an solchen Antiklebstoffen oder Formentrennmitteln oder Schmiermitteln konnte entgegen herkömmlichen Rezepturen, z.B. bei Ibuprofen (EP-A-0 267 321) oder R-Flurbiprofen (DE-A-4028 906), reduziert werden bzw. solche Zusatzstoffe ganz entfallen.

Die vorliegende Erfindung betrifft also ein Verfahren, mit dem Arylpropionsäurederivate oder deren Enantiomere oder Mischungen enthaltende Arzneiformen unter weitgehendem Verzicht auf Schmiermittel oder Formentrennmittel, welche sich negativ auf die galenischen oder pharmakokinetischen Eigenschaften der Formulierung auswirken, hergestellt werden kann.

Bei der trockenen Vermischung und Tablettierung von 2-Arylpropionsäuren mit den erfindungsgemäßen Calciumverbindungen entstehen im Gegensatz zu dem Verfahren der Feuchtgranulierung gemäß DE-A-3 922 441.4 die schwerlöslichen Calciumsalze nur in geringer Menge, vorzugsweise 0.1 - 5 %, so daß die Löslichkeit und demnach die Freisetzungsgeschwindigkeit der Arylpropionsäure nicht verringert wird. Dies läßt sich leicht durch Extraktion der Tabletten mit organischen

Lösungsmitteln, in denen die freie Propionsäure, nicht aber die entsprechenden Calciumsalze löslich sind, beweisen.

Bevorzugte Zubereitungen enthalten weiterhin ein Netzmittel, wie z.B. Na-Laurylsulfat, Tween, Na-Dioctylsulfosuccinat, oder ein anderes übliches Netzmittel in niedriger Dosierung, bevorzugt werden 0.1 bis 3 %, wodurch die Freisetzungsrates verbessert wird. Darüber hinaus können natürlich zusätzlich übliche Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten sein.

Die nachfolgenden Beispiele beschreiben einige erfindungsgemäße Rezepturen ohne die Erfindung zu beschränken.

Beispiel 1:

S-Ibuprofen Oblong-Tabletten

1 Tablette enthält:

S-Ibuprofen (ca. 99 % optische Reinheit)	300 mg
Emcompress (CaH(PO <sub>4</sub> )	240 mg
Explatab (Sprengmittel)	14 mg
Aerosil R 972 (Kieselgel)	6 mg

Die Substanzen werden vorgelegt und trocken zusammengeführt und anschließend durch ein z.B. 0.8 mm Sieb geschlagen und auf einer üblichen Matrizen-Tablettenpresse verpreßt. Weder in den Förderleitungen noch in den Matrizen wird ein Klumpen oder Anbacken der Masse beobachtet. Die Tabletten weisen bei guter Härte einen raschen Zerfall im Wasser und eine schnelle Freisetzung des Wirkstoffes auf.

In den Abb. 1 und 2 ist die in vitro Freisetzung der erfindungsgemäßen Tablette mit 2 handelsüblichen Rezepturen verglichen, welche Ibuprofenlysinat bzw. Ibuprofensäure und bekannte Hilfs- und Trägerstoffe enthalten.

In Abb. 3 ist der Plasma-Konzentrations/Zeitverlauf von S-Ibuprofen nach oraler Gabe einer erfindungsgemäßen Tablette dargestellt. Die Kurve zeigt, daß diese Tabletten den pharmakokinetischen Anforderungen entspricht.

Beispiel 2:

S- und R-Ibuprofen Tabletten

1 Tablette enthält:

S--Ibuprofen (ca. 99 % optische Reinheit)	100 mg
R--Ibuprofen (ca. 99 % optische Reinheit)	50 mg
Emcompress	140 mg
Explotab	9 mg
Aerosil R 972	3 mg

Herstellung und Eigenschaften wie Beispiel 1.

Beispiel 3:

Ibuprofen-Racemat Tabletten

1 Tablette enthält:

Ibuprofen Racemat	300 mg
CaCO <sub>3</sub>	210 mg
Explotab	14 mg
Aerosil R 972	6 mg
Na-Laurylsulfat	3 mg

Herstellung wie Beispiel 1.

Beispiel 4:

Ketoprofen Kapseln

1 Kapsel enthält:

S-Ketoprofen (ca. 95 % optische Reinheit)	50 mg
CaHPO <sub>4</sub>	40 mg
Tween	1 mg
Aerosil	1 mg

Abfüllung der trocken gemischten Pulver in Hartgelatine-Kapseln.

Beispiel 5:

Flurbiprofen Dragees:

1 Dragee enthält:

R-Flurbiprofen (ca. 98 % optische Reinheit)	50 mg
Emcompress	40 mg
Explotab	4 mg
Aerosil R 972	2 mg

Herstellung analog Beispiel 1.

Die Kerne werden anschließend nach bekannten galenischen Rezepturen mit einer Zuckerlösung zum Dragee überzogen.

P a t e n t a n s p r ü c h e

1. Verfahren zur Herstellung von Zubereitung aus 2-Arylpropionsäurederivaten mit verbesserter Tablettierbarkeit, welche an sich bekannte Hilfs- und/oder Trägerstoffe enthalten, dadurch gekennzeichnet, daß die Arylpropionsäure mit einer Calciumverbindung gemischt wird, und nach Zusatz der übrigen Hilfs- und/oder Trägerstoffe direkt zu Tabletten verpreßt wird.
2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Hilfsstoff ein pharmazeutisch verträgliches Netzmittel verwendet wird.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß Ibuprofen-Racemat oder S-Ibuprofen als Arylpropionsäure-derivat verwendet wird.
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als Calciumverbindung  $\text{CaH}_2\text{-}(\text{PO}_4)_2$  oder  $\text{CaCO}_3$  enthalten ist.
5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 4.

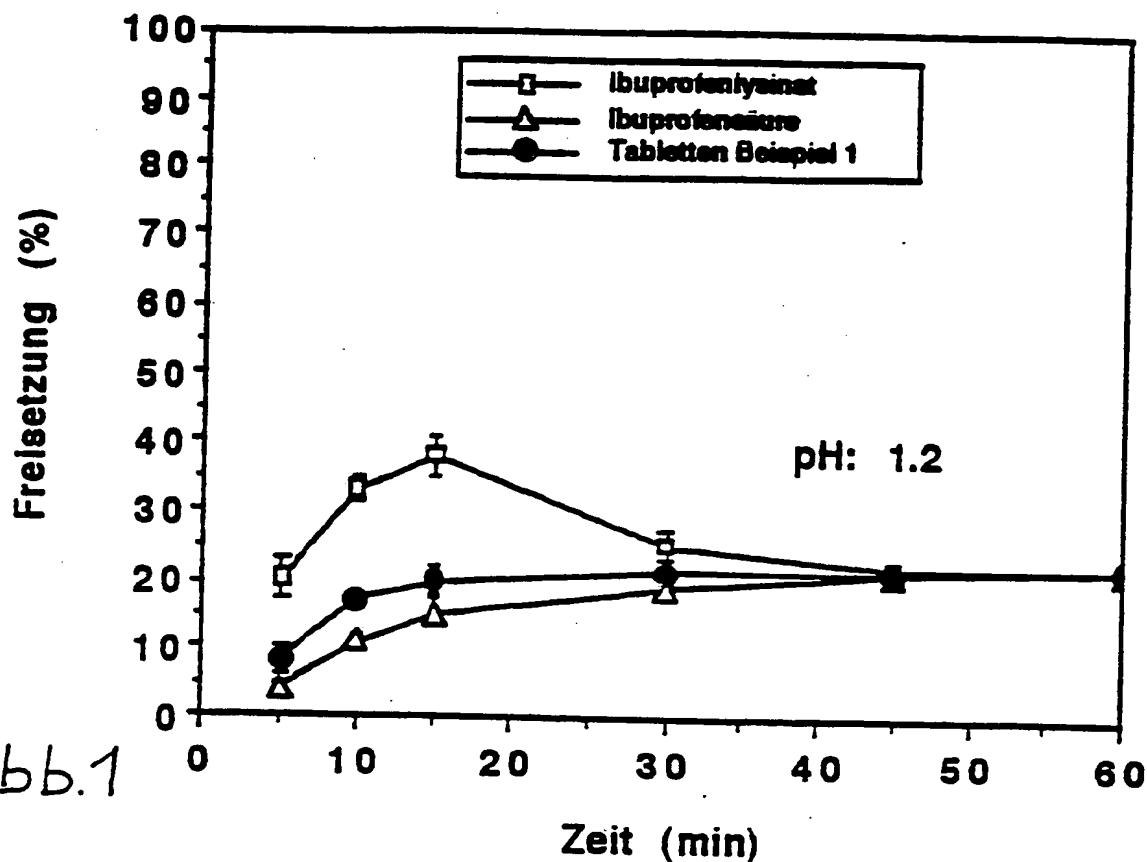


Abb.1

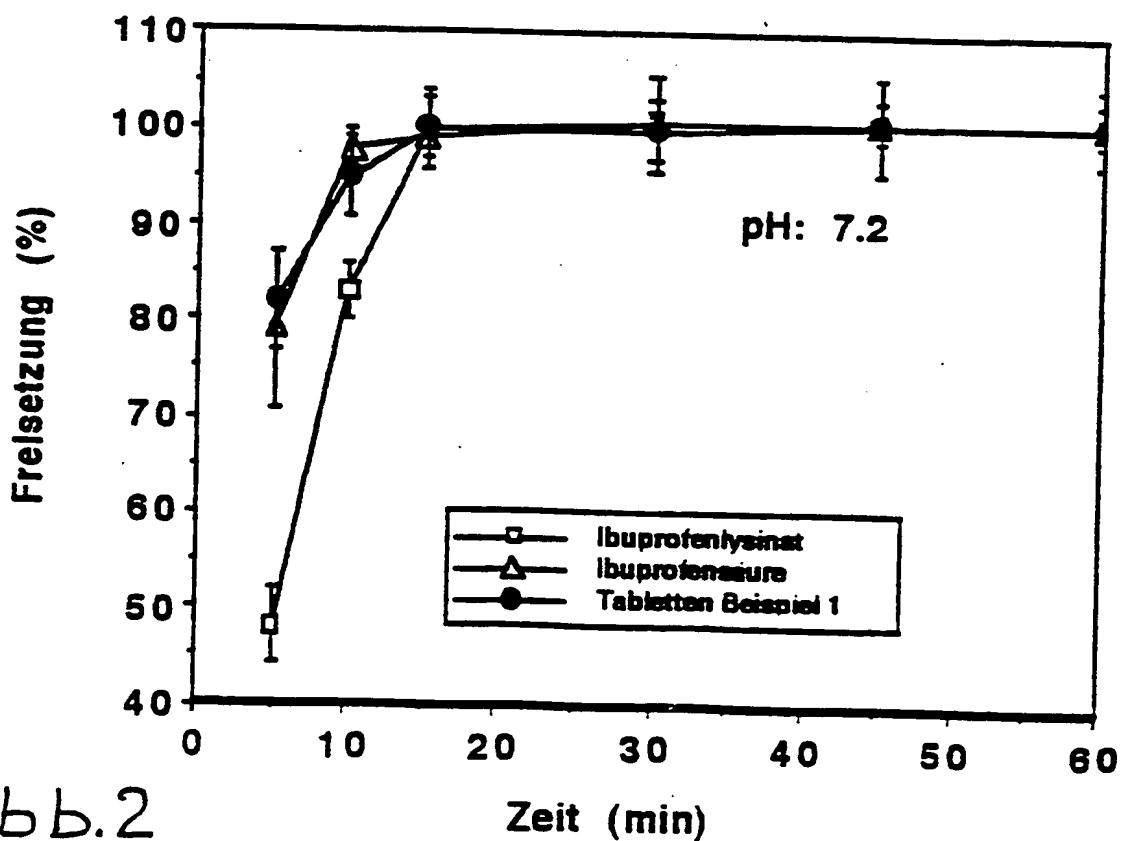


Abb.2

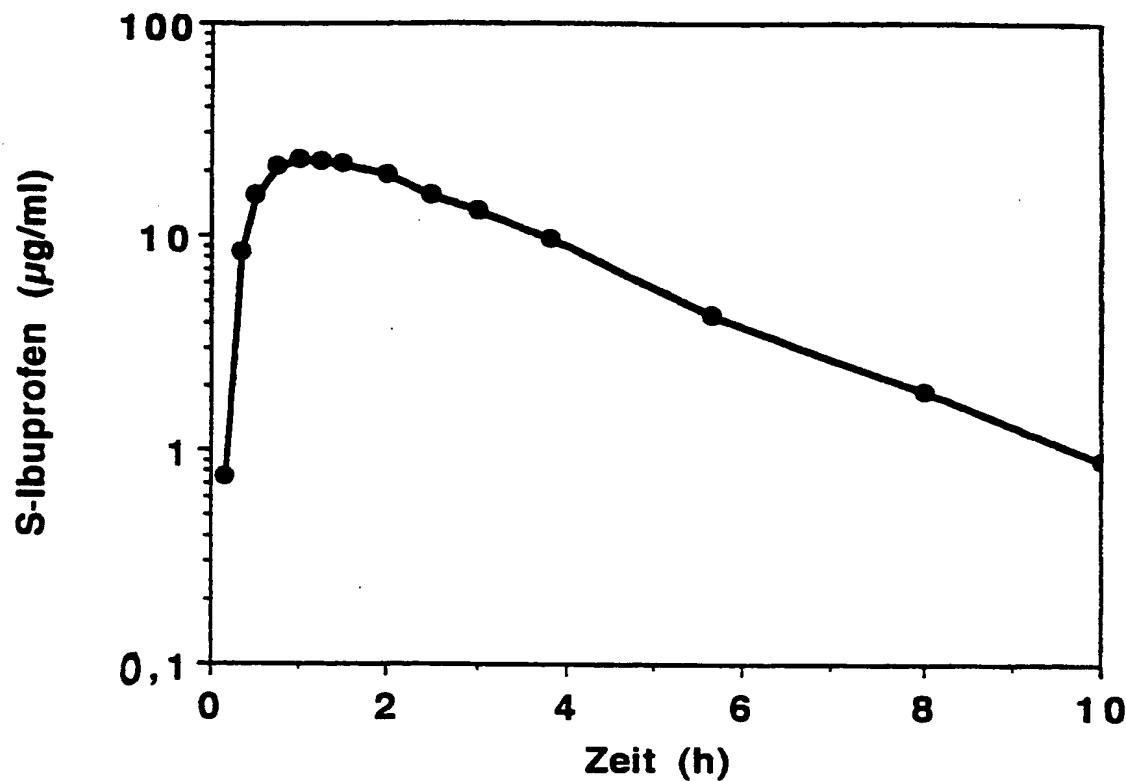


Abb. 3

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP93/01243

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>5</sup> : A61K 31/19; A61K 9/20

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl.<sup>5</sup> : A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP, A, 0 295 212 (WARNER LAMBERT COMPANY) 14 December 1988, see claims 1,5,12-15 see page 3, lines 19-25 see page 4, lines 34-45 ---	1,3-5
X	EP, A, 0 241 615 (WARNER LAMBERT COMPANY) 21 October 1987, see claims 1-4,9 see page 3, line 43 - page 4, line 11 see example 2 ---	1,3-5
A	US, A, 4 873 231 (WALTON J. SMITH) 10 October 1989, see claims 1-3 see example 13 see column 6, lines 30-36 -----	1,3-5

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 June 1993 (30.06.93)

Date of mailing of the international search report

20 July 1993 (20.07.93)

Name and mailing address of the ISA/  
European Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9301243  
SA 74200

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 30/06/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0295212	14-12-88	AU-B-	603445	15-11-90
		AU-A-	1641888	15-12-88
		JP-A-	63310816	19-12-88
		ZA-A-	8802783	20-10-88
EP-A-0241615	21-10-87	US-A-	4820523	11-04-89
		AU-B-	569431	28-01-88
		AU-A-	6113786	22-10-87
		CA-A-	1267605	10-04-90
		DE-A-	3681582	24-10-91
		JP-A-	62242619	23-10-87
US-A-4873231	10-10-89	US-A-	5034416	23-07-91
		US-A-	5173287	22-12-92

I. KLASSEFIKATION DES ANMELDUNGSGEGENSTANDS (bei mehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)<sup>6</sup>

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC

Int.K1. 5 A61K31/19; A61K9/20

## II. RECHERCHIERTE SACHGEBiete

Recherchierter Mindestpräfstoff<sup>7</sup>

Klassifikationssystem	Klassifikationssymbole
Int.K1. 5	A61K

Recherchierte nicht zum Mindestpräfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Sachgebiete fallen<sup>8</sup>III. EINSCHLAGIGE VERÖFFENTLICHUNGEN<sup>9</sup>

Art. <sup>10</sup>	Kennzeichnung der Veröffentlichung <sup>11</sup> , soweit erforderlich unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Betr. Anspruch Nr. <sup>13</sup>
X	EP,A,0 295 212 (WARNER LAMBERT COMPANY) 14. Dezember 1988 siehe Ansprüche 1,5,12-15 siehe Seite 3, Zeile 19 - Zeile 25 siehe Seite 4, Zeile 34 - Zeile 45 ----	1,3-5
X	EP,A,0 241 615 (WARNER LAMBERT COMPANY) 21. Oktober 1987 siehe Ansprüche 1-4,9 siehe Seite 3, Zeile 43 - Seite 4, Zeile 11 siehe Beispiel 2 ----	1,3-5
A	US,A,4 873 231 (WALTON J. SMITH) 10. Oktober 1989 siehe Ansprüche 1-3 siehe Beispiel 13 siehe Spalte 6, Zeile 30 - Zeile 36 -----	1,3-5

<sup>6</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen<sup>10</sup>:

- "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

## IV. BESCHEINIGUNG

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

30.JUNI 1993

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

20.07.93

Internationale Recherchenbehörde

EUROPAISCHES PATENTAMT

Unterschrift des bevollmächtigten Bediensteten

VENTURA AMAT A.

**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9301243  
SA 74200

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.

Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

30/06/93

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0295212	14-12-88	AU-B-	603445	15-11-90
		AU-A-	1641888	15-12-88
		JP-A-	63310816	19-12-88
		ZA-A-	8802783	20-10-88
EP-A-0241615	21-10-87	US-A-	4820523	11-04-89
		AU-B-	569431	28-01-88
		AU-A-	6113786	22-10-87
		CA-A-	1267605	10-04-90
		DE-A-	3681582	24-10-91
		JP-A-	62242619	23-10-87
US-A-4873231	10-10-89	US-A-	5034416	23-07-91
		US-A-	5173287	22-12-92

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**